



# **UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**ESCUELA DE POST-GRADO**

**Hiponatremia inducida por el uso de dosis bajas de  
ciclofosfamida endovenosa : en pacientes hospitalizados  
en el servicio de reumatología del Hospital Nacional  
Edgardo Rebagliati Martins, noviembre 2012 - abril 2013**

## **TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

**Para optar el Título de Especialista en Reumatología**

## **AUTOR**

**Javier Alexander Gonzales Lippe**

**LIMA – PERÚ  
2013**

A mi esposa: Beatriz,

A mis hijos: Paolo y María del Pilar

A Manuel y Mercedes, mis padres;

A mis hermanos,

Por su apoyo, comprensión y cariño.

**AGRADECIMIENTO:**

A los Médicos Asistentes,  
Enfermeras y Técnicos de enfermería  
del Servicio de Reumatología 4-A del Hospital Rebagliati  
por su invaluable apoyo  
y contribución en mi formación

**HIPONATREMIA INDUCIDA POR EL USO DE DOSIS BAJAS DE CICLOFOSFAMIDA EV; EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE REUMATOLOGIA DEL HNERM, NOVIEMBRE 2012-ABRIL 2013**

*Javier Alexander Gonzales Lippe\*, Henry Terrazas Cahuana\*\**

*\*Médico Residente del III-año de Reumatología. Hospital Nacional "Edgardo Rebagliati Martins"*

*\*\*Medico Asistente del Servicio de Reumatología Hospital Nacional "Edgardo Rebagliati Martins"*

-----  
**RESUMEN**

**Objetivo:** Determinar la frecuencia de hiponatremia secundaria al uso de dosis bajas de Ciclofosfamida (CFA) EV (<20mg/kg). Además conocer la sintomatología asociada a la presencia de esta complicación.

**Métodos:** Estudio de tipo observacional, prospectivo, descriptivo. Incluye pacientes hospitalizados en el servicio de Reumatología, con indicación de pulso de CFA, administrado a una dosis de 500-1000mg/m<sup>2</sup> ASC y/o dosis corregida de acuerdo a la función renal –*No mayor a 20mg/kg*-. Solución hidratante Cloruro de Sodio 9 por mil, un total de 1000cc EV en 6 horas. El dosaje de sodio sérico (Na) se realizara el día de su infusión y a las 12-24 horas posteriores.

**Resultados:** De 29 pacientes, con un total de 35 infusiones de Ciclofosfamida. A una dosis entre 300 a 1200mg. Se excluyen dos (*el primero por un valor previo de Na<135, y el segundo por no contar con Na postinfusión*). 06 de ellos recibieron 02 pulsos de CFA. El 85% son mujeres, con una edad 41.14 (15-69) años. La principal indicación para recibir pulso de CFA, fue pacientes con diagnóstico de LES, la mayoría de ellos con compromiso Renal. El Na preinfusión fue 139.12 (135-142) mmol/L, el Na postinfusion fue 136.55 (123-142.8) mmol/L. Descenso promedio de Na: 2.57 mmol/L. Se presentan 08 (24.26%) episodios de hiponatremia posterior a la Infusión de CFA, la mayoría fueron leves (62.5%), pero aquellos con Hiponatremia moderada (3/8), fueron sintomáticos.

**Conclusión:** La presencia de Hiponatremia es un evento relativamente frecuente, aunque la mayoría de veces es leve y asintomática.

**Índice de Términos:** *Dosis bajas, Ciclofosfamida, Hiponatremia.*

# INDICE

	Pág.
DEDICATORIA	
RESUMEN	
INTRODUCCION .....	01
MARCO TEORICO .....	03
Generalidades	
Hiponatremia secundaria al uso de ciclofosfamida	
OBJETIVOS .....	05
MATERIAL Y METODOS .....	06
Tipo de Estudio	
Diseño de Investigación	
Población de estudio	
Criterios de Inclusión y Exclusión	
VARIABLES DE ESTUDIO .....	09
RESULTADOS .....	10
DISCUSIÓN .....	17
CONCLUSIONES .....	19
RECOMENDACIONES .....	20
BIBLIOGRAFIA .....	21
ANEXOS .....	23

## INTRODUCCION

El sodio ( $\text{Na}^+$ ) es el catión extracelular primario y el soluto osmóticamente activo más importante en el cuerpo. En circunstancias normales, el sodio sérico se mantiene dentro de un rango fisiológico fino (135-142 mEq/l) a pesar de las grandes variaciones diarias en la ingesta de sodio y agua. La regulación de sodio está estrechamente correlacionado con el volumen corporal circulante eficaz (ECV), definido como el volumen intravascular necesario para proporcionar una adecuada perfusión tisular. Como tal, el principal determinante de la natremia es, de hecho, el contenido de agua en el suero, y alteraciones en el equilibrio de sodio más a menudo reflejan anormalidades en el ECV y contenido de agua en el suero.

La ciclofosfamida es un agente alquilante ampliamente usado. Y, dentro de los efectos secundarios los más frecuentes y serios son: toxicidad medular, las infecciones, infertilidad, cistitis hemorrágica y neoplasias. Se ha demostrado claramente que la ciclofosfamida deteriora la capacidad del riñón para diluir la orina cuando se administran a dosis altas ( $> 50 \text{ mg / kg}$ ). El establecimiento de una relación dosis-efecto para ciclofosfamida, no sólo se ve obstaculizada por el problema general multifactorial de la variabilidad entre pacientes en la farmacocinética y la farmacodinámica, sino también por el hecho de que el complejo metabolismo y el mecanismo preciso de acción de la droga en sí, no se entiende completamente. En contraste en los últimos años, la terapia intravenosa con dosis bajas de ciclofosfamida ( $<20\text{mg/kg}$ ) predominan.

La hiponatremia se define comúnmente como un sodio sérico menor a  $135 \text{ mmol/l}$ . Es reconocida como la más común anormalidad de los electrolitos en medicina. Esta prevalencia está asociada a una carga considerable para los recursos sanitarios, ya que se estima que el 75% de estos pacientes requieren tratamiento hospitalario y/o prolongaran su estancia.

La Hiponatremia es una complicación rara pero *potencialmente mortal* en pacientes tratados con Ciclofosfamida. Es, sin embargo; una importante complicación que se debe tener en cuenta durante el uso de este fármaco independientemente de la dosis.

Hay sólo unos pocos informes que, dosis baja de Ciclofosfamida intravenosa pueden llevar a la hiponatremia. Por lo expuesto, proponemos el presente estudio, para describir la frecuencia, así como la sintomatología ocasionada por dicha complicación. Esperando sirva de base a estudios posteriores, para su mejor comprensión y prevención, en beneficio de nuestros pacientes.

## MARCO TEÓRICO

### 1. Generalidades:

La ciclofosfamida pertenece a la familia de los fármacos alquilantes (1). Tanto por su mecanismo de acción como sus efectos terapéuticos han sido originalmente descritos en relación a su acción antitumoral (2). Por otra parte, ciclofosfamida ha sido ampliamente utilizado como un fármaco inmunosupresor en combinación con otros inmunosupresores, tales como prednisona, ácido micofenólico, o azatioprina para tratar algunas enfermedades autoinmunes incluyendo lupus eritematoso sistémico (LES) y artritis reumatoide. (1)

Ciclofosfamida puede inducir la hiponatremia severa. Este efecto secundario, fue descrito por primera en pacientes tratados con alta-dosis iv ciclofosfamida. (2). La hiponatremia es una anormalidad electrolítica encontrada comúnmente y por lo general se define por una concentración sérica de sodio  $<135$  mEq / L. Aunque muchos de los casos son asintomáticos, la hiponatremia puede causar síntomas neurológicos, sobre todo cuando el sodio sérico disminuye rápidamente o de forma sustancial. (3)

Es importante reconocer que la hiponatremia, no es un diagnóstico trivial. Se asocia con complicaciones graves que se han relacionado con el aumento morbilidad. (4)

### 3. Hiponatremia secundaria al Uso de Ciclofosfamida:

Trastornos del equilibrio de sodio y el agua son generalmente categorizados como hipoosmolar o hiperosmolar, dependiendo del equilibrio (es decir, el exceso o déficit) del total agua corporal en relación con el contenido total de sodio corporal. Los síntomas atribuibles a la hiponatremia se correlacionan tanto con la gravedad y la tasa de disminución en el sodio sérico. Y generalmente reflejan una disfunción neurológica inducida por edema cerebral. La Hiponatremia leve  $[Na^+]$ : 130-135 mmol/l, a menudo puede ser asintomática, pero con descensos más agudos en el sodio sérico, los síntomas se hacen más evidentes. Los



síntomas no específicos se producen con sodio sérico en el rango de Hiponatremia moderada:  $\text{Na}^+$ : 120-130 mmol/l, tales como fatiga, malestar, náuseas, y la inestabilidad. La rápida disminución en el sodio sérico entre 115-120 puede provocar dolor de cabeza, agitación, letargo y obnubilación que puede progresar a convulsiones, coma, herniación cerebral, paro respiratorio y muerte. Alternativamente, la hiponatremia que se desarrolla de manera más gradual (es decir, durante días o semanas) pueden presentar un sodio sérico muy inferior. Antes de la aparición de los síntomas. Esto ocurre como resultado en el cerebro en un proceso de adaptación intracelular de mantener el equilibrio osmótico y prevenir el edema.(4)

La hiponatremia resultante de alteración de la excreción de agua ha sido demostrado en estudios de pacientes que reciben ciclofosfamida, tanto en altas y bajas dosis con ciclofosfamida endovenosa. La hiponatremia severa inducida es comúnmente relacionada con el síndrome de secreción inadecuada secreción de la hormona antidiuretica (SIADH) ha sido el objeto de una serie de informes de casos, desde 1972. (5) La hiponatremia por lo general ocurre 4-12 horas después de la administración de Ciclofosfamida, aunque a veces no hasta 48 horas después, y vuelve a la normalidad en torno a 24 horas. (6)

Sua Kim y colaboradores en nefronas de ratas y conejos, sometidos a ciclofosfamida, En el estudio en ratas a corto plazo, La expresión de aquaporina 1 (AQP1) fue significativamente mayor en todo el riñón homogeneizado por la administración de ciclofosfamida a 48 ( $614 \pm 194\%$ ,  $P < 0,005$ ), y 96 ( $460 \pm 46\%$ ,  $P < 0,05$ ) mg / kg de peso corporal, en comparación con los controles. La Concentración de sodio Plasmático disminuyó significativamente ( $143 \pm 1$  vs  $146 \pm 1$  mEq / L,  $P < 0.05$ ) por ciclofosfamida 100 mg / kg en el estudio en ratas. Cuando el cultivo células del túbulo proximal de conejos, fueron tratados con 4-hidroperoxiciclofosfamida(4-HC) a las 24 horas, las expresiones de proteínas de AQP1 y AQP7 se aumentaron de una manera dependiente de la dosis. Llegando a la conclusión que la nefrona proximal puede estar involucrado en la retención de agua inducida por ciclofosfamida, sería a través de canales de agua AQP1 y AQP7. (7)

# **OBJETIVOS**

## **1. Objetivo General**

- Determinar la frecuencia de hiponatremia secundaria al uso de dosis bajas de Ciclofosfamida EV, en pacientes hospitalizados en el Servicio de Reumatología del HNERM entre Noviembre 2012–Abril 2013.

## **2. Objetivos Específicos**

- Conocer los niveles de sodio pre y post infusión en pacientes que reciben dosis bajas de Ciclofosfamida EV, en pacientes hospitalizados en el Servicio de Reumatología del HNERM, entre Noviembre 2012–Abril 2013.
- Identificar los síntomas en los pacientes que desarrollen hiponatremia posterior a infusión de pulso de dosis bajas de Ciclofosfamida EV, en pacientes hospitalizados en el Servicio de Reumatología del HNERM, entre Noviembre 2012–Abril 2013.

# MATERIAL Y METODOS

## 1. Tipo de Estudio

Estudio de tipo observacional, prospectivo, descriptivo

## 2. Diseño de Investigación

El presente estudio está integrado por pacientes que se encuentran hospitalizados en el servicio de Reumatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante el periodo Noviembre 2012-Abril 2013, que tenga indicación de pulso de ciclofosfamida.

El pulso de Ciclofosfamida se administra:

- Dosis de 500-1000mg/m<sup>2</sup>ASC y/o dosis corregida de acuerdo a la función renal (*No mayor a 20mg/kg peso corporal*).
- Ondasentron 8mg pre y postinfusión a dosis de ciclofosfamida
- MESNA 100-200mg a las 0-3-6 horas de iniciado el pulso.
- Solución hidratante: Cloruro de Sodio 0.9%, un total de 1000cc EV en 6horas, una vez concluido su pulso de ciclofosfamida.

Al momento de programar el día de su pulso de ciclofosfamida, se le informa del estudio y se obtendrá su consentimiento. Para los menores de 18 años, se obtendrá el consentimiento de sus padres y/o tutor.

Una vez obtenido dicho consentimiento, el día de la infusión se procede a la toma de muestra:

- Muestra inicial: Previo al inicio de su pulso de ciclofosfamida
- Muestra control: Dentro de las 12 a 24 horas posterior a dicho pulso.

Se llenara los datos obtenidos de acuerdo a la ficha creada para el presente estudio (ANEXO 01).

### 3. Población de estudio:

- **Universo:** Pacientes atendidos en el servicio de Reumatología del HNERM, durante el periodo comprendido entre Nov-2012 a Abril-2013.
- **Población:** Pacientes atendidos en el servicio de Reumatología del HNERM, con indicación de recibir pulso EV de Ciclofosfamida, durante el periodo comprendido entre Nov-2012 a Abril-2013.
- **Muestra:** Pacientes hospitalizados en el servicio de Reumatología del HNERM, con indicación de recibir pulso EV de Ciclofosfamida, durante el periodo comprendido entre Nov-2012 a Abril-2013.

**Tipo de muestreo:** La muestra será seleccionada en forma secuencial, no aleatoria, de acuerdo a la presencia de pacientes que se encuentren hospitalizados y tengan indicación de ciclofosfamida endovenosa.

### 4. Criterios de Inclusión y Exclusión

**Se incluirán los pacientes que cumplan los siguientes criterios:**

- Pacientes que se encuentran hospitalizados en el servicio de Reumatología del Hospital Edgardo Rebagliati, durante el periodo de estudio.
- Paciente que acepte participar en el estudio, y en el caso de menores de edad que el tratamiento haya sido autorizado por sus padres o apoderados
- Paciente que reciba una dosis de Ciclofosfamida  $<$  a 20mg/kg de peso.
- Valor Sodio sérico  $\geq 135$ mEq/dl previo al inicio del pulso de Ciclofosfamida.
- Contar con control de sodio sérico, a las 24 horas posteriores al pulso de Ciclofosfamida.

**Se excluirán aquellos que:**

- Valor Sodio sérico  $<135\text{mEq/dl}$  previo al inicio del pulso de Ciclofosfamida.
- No contar con control de sodio sérico, posteriores al pulso de Ciclofosfamida
- Aquellos que no acepten participar en el estudio.

## VARIABLES DE ESTUDIO

1. **Variable Independiente.** Dosis de ciclofosfamida
2. **Variable Dependiente:** Nivel sérico de sodio
3. **Variable Interviniente:** Tipo de solución empleada para hidratación, diagnóstico, tratamiento y/o comorbilidad asociada.
4. **Definición Operacional:**
  - ***Hiponatremia:*** Nivel sérico de Sodio < 135meq/ml.  
Hiponatremia leve: 130-135 mmol/L  
Hiponatremia moder: 120-130 mmol/L  
Hiponatremia grave: < 120 mmol/L
  - ***Dosis bajas de Ciclofosfamida:*** dosis de ciclofosfamida administrada a 750 -1000mg/m<sup>2</sup> o menor de 20mg/kg, administrado en una sola ocasión.

## RESULTADOS

- Durante el periodo Noviembre 2012 a Abril-2013, se han seleccionado 29 pacientes, con un total de 35 infusiones de Ciclofosfamida. A una dosis que varía entre 300 a 1200mg.
- Del total de pacientes, se excluyen dos pacientes: el primero por valor previo de sodio sérico  $<135$ , y el segundo paciente por no contar con el control de sodio sérico postinfusión.
- Incluyéndose un total de 27 pacientes y 33 infusiones de Ciclofosfamida, para nuestro análisis.
- De los 27 pacientes, 06 de ellos han recibido en oportunidades diferentes, dos pulsos de Ciclofosfamida.

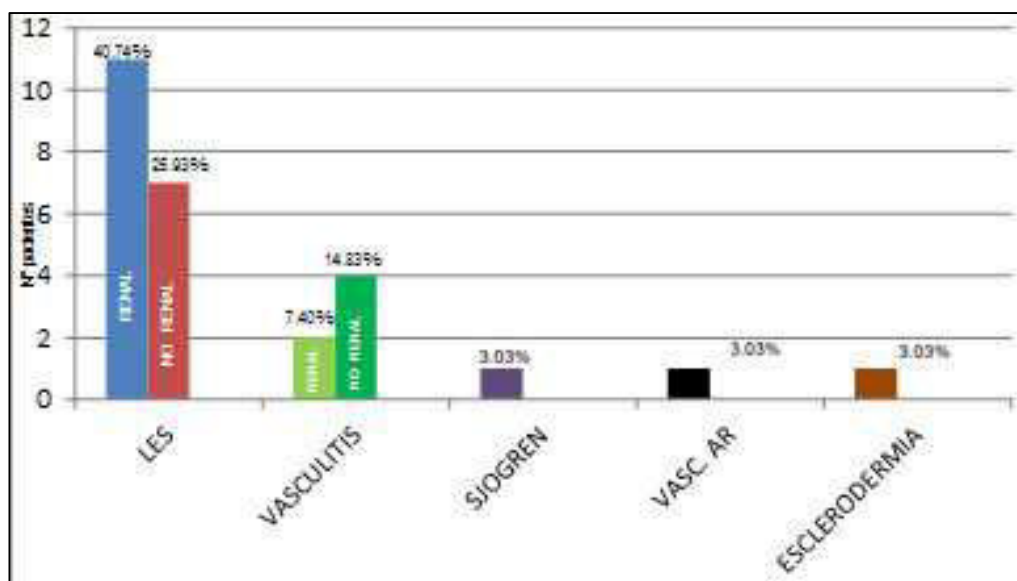
**TABLA N° 01:** DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO DE PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE REUMATOLOGIA DEL HNERM, CON INDICACION DE CICLOFOSFAMIDA EV, ENTRE NOV-2012 Y ABRIL-2013

SEXO	N°	%
F	23	85.19
M	04	14.81
TOTAL	27	100.00
EDAD	N°	%
< 20 AÑOS	05	18.52
21-40 AÑOS	10	37.04
41 – 60 AÑOS	07	25.92
>61 AÑOS	05	18.52
TOTAL	27	100.00

El 85.19% (23/27) de los pacientes participantes son mujeres. La edad varía entre 15 a 69 años; el 63% de los pacientes se encuentra entre los 21 a 60 años, con una edad promedio de 41.14 años.



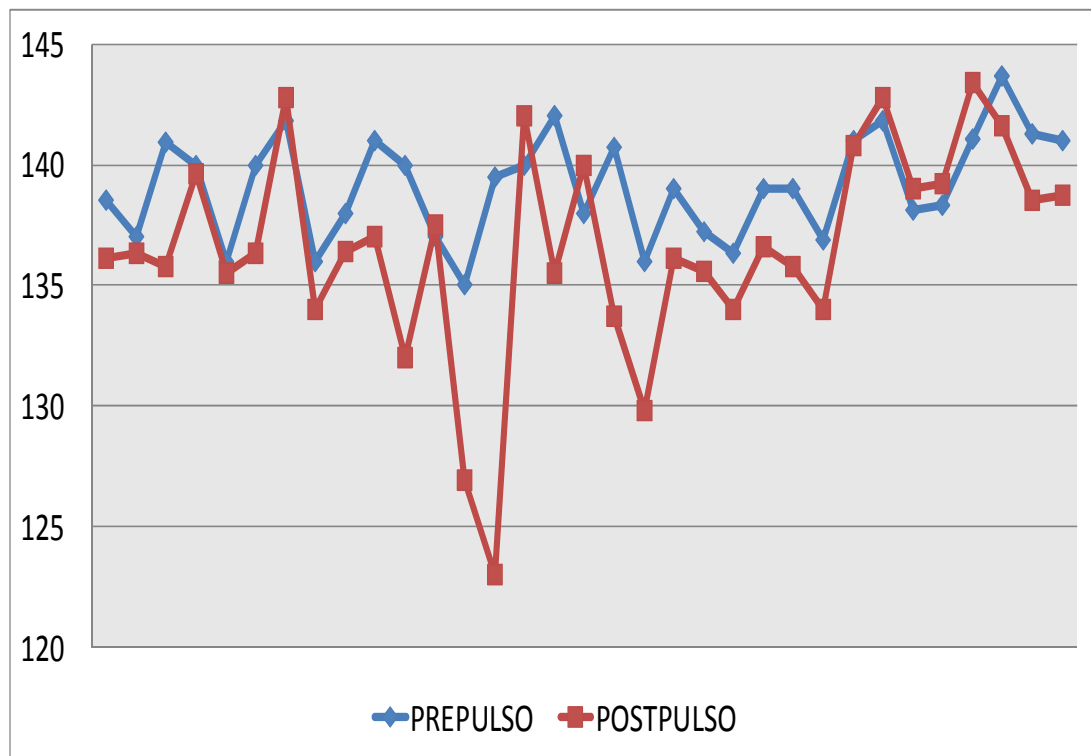
**GRÁFICO N° 01:** DISTRIBUCION SEGÚN DIAGNOSTICO DE LOS PACIENTES, HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE REUMATOLOGIA DEL HNERM, CON INDICACION DE CICLOFOSFAMIDA EV, ENTRE NOV-2012 Y ABRIL-2013



Pacientes con diagnóstico de lupus (66.67%), seguido de las vasculitis (22.23%), son las principales causas que motivaron la indicación para recibir pulso de ciclofosfamida. De ellos el 40.74% (11/27) cursan con Nefritis Lupica.

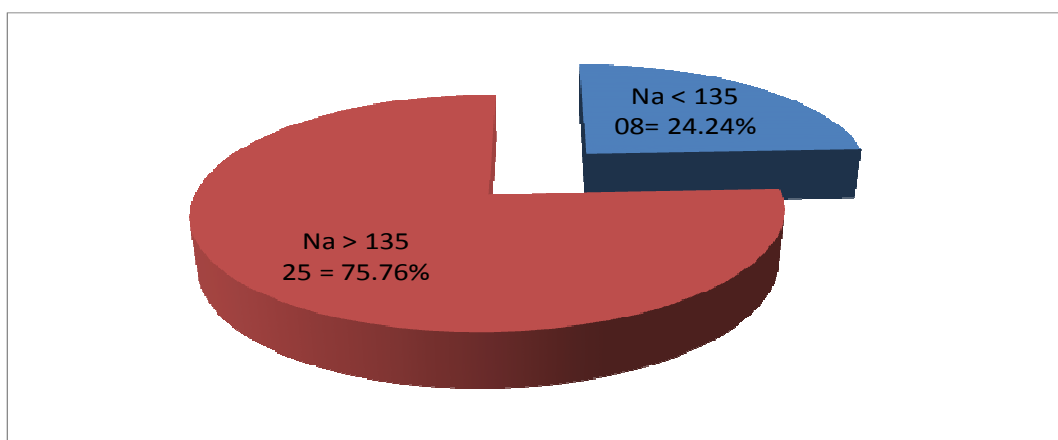
Dentro de las menos frecuentes se encuentra: un paciente con vasculitis reumatoide; otro con Síndrome de Sjogren y Esclerodermia, ambos con compromiso pulmonar.

**GRÁFICO N° 02:** NIVEL DE SODIO SERICO PRE Y POST PULSO DE CICLOFOSFAMIDA, EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE REUMATOLOGIA DEL HNERM, CON INDICACION DE CICLOFOSFAMIDA EV, ENTRE NOV-2012 Y ABRIL-2013



En los 33 pulsos de ciclofosfamida a dosis bajas administradas, El sodio sérico preinfusión oscila entre 135-142 mmol/L, con un valor promedio de 139.12mmol/L. El Na postinfusion: 123-142.8 mmol/L, 136.55mmol/L en promedio. Descenso promedio del sodio serico de 2.57 mmol/L entre el valor inicial y el control.

**GRÁFICO N° 03:** FRECUENCIA DE HIPONATREMIA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE REUMATOLOGIA DEL HNRM, CON INDICACION DE CICLOFOSFAMIDA EV, ENTRE NOV-2012 Y ABRIL-2013



De los 33 tratamientos administrados en 27 pacientes, se presentan 08 (24.26%) episodios de hiponatremia posterior a la Infusión de dosis bajas de ciclofosfamida EV.

**TABLA N° 02:** GRADO DE HIPONATREMIA, EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE REUMATOLOGIA DEL HNERM, CON INDICACION DE CICLOFOSFAMIDA EV, ENTRE NOV-2012 Y ABRIL-2013

<i>HIPONATREMIA</i>	<i>N°</i>	<i>FREC (%)</i>	<i>SINTOMAS</i>
LEVE	05	62.5	00
MODERADA	03	37.5	03
SEVERA	00	0.0	00
TOTAL	08	100	03

Entre los 08 episodios de Hiponatremia, la mayoría fueron leves (62.5%), pero aquellos con Hiponatremia moderada, fueron sintomáticos (37.5%), No se presentó ningún caso con hiponatremia severa. Además ningún paciente requirió tratamiento adicional para los que fueron sintomáticos.

**TABLA N° 03:** CASOS DE HIPONATREMIA, EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE REUMATOLOGIA DEL HNERM, CON INDICACION DE CICLOFOSFAMIDA EV, ENTRE NOV-2012 Y ABRIL-2013

N°	EDAD	SEXO	DX	DOSIS CFA	N° PULSO	Na pre	Na post	SINTOMAS
01	31	F	LES + NL	700	1	136	134	
02	63	F	VASC + SNP	500	1	140	132	
03	25	F	LES + NL *	300	1	135	126.9	NAUS/CEF
04	25	F	LES + NL *	500	2	139.5	123	NAUS
05	50	M	LES + PLAQ	500	2	140.7	133.7	
06	37	M	LES + NL	800	1	136	129.8	CEF
07	18	F	LES + NL	500	1	136.3	134	
08	64	M	VASC + SNP	800	2	136.9	134	
* Mujer 25ª, NL, recibe el 1 y 2 pulso CFA								

Dentro de los 08 episodios de hiponatremia, 05 de ellos se presentan en pacientes con Nefritis lupica. Dos con pacientes con diagnóstico de vasculitis y un paciente con Lupus con compromiso hematológico (Plaquetopenia). Además resaltar que 01 paciente con Nefritis lupica presenta hiponatremia en las dos oportunidades que recibe ciclofosfamida, con los valores más bajos de sodio sérico en nuestra serie de pacientes.

## DISCUSION

Spital y Ristow, hacen notar que la hiponatremia, como complicación por el uso de ciclofosfamida, no es muy apreciada en la literatura reumatológica, sobre todo porque bajas dosis de ella, están siendo utilizadas cada vez con mayor frecuencia en el tratamiento de enfermedades reumatológicas. (7)

En la literatura mundial se hace mención a los efectos secundarios más comunes de la ciclofosfamida, conocidos por todos nosotros, administrada tanto en forma oral o vía endovenosa. En el Perú Paez Zuta, Diana, determina la incidencia de reacciones adversas medicamentosas debido al uso de ciclofosfamida EV, en 30 pacientes con Lupus atendidos en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Las náuseas (20/30, en 12 pacientes se manifestó a dosis mayores de 812mg/m<sup>2</sup> de Ciclofosfamida endovenoso), vómitos (11/30, en 7 pacientes se manifestó a dosis mayores de 881mg/m<sup>2</sup> de Ciclofosfamida endovenoso) cefalea (4/30) atribuidos a la ciclofosfamida per se (12). No se reporta la hiponatremia como efecto adverso. Pero se lanza la pregunta cuántos de ellos fueron probablemente desencadenados por hiponatremia secundaria

Un factor que es casi seguro que puede contribuir a la intoxicación por agua es el consejo general a los pacientes a beber 2-3 L de líquidos después de la administración de ciclofosfamida EV, para reducir el riesgo de cistitis hemorrágica.(6) Entre los casos reportados, que desarrollaron hiponatremia severa por dosis bajas de ciclofosfamida, la mayoría, recibió hidratación con un volumen > 2-3 litros de soluciones hipotónicas al día (6, 8, 9, 10, 11). Razón por la cual se estandariza en el presente estudio, un volumen fijo de 1000cc administrados en un tiempo de 6 horas, de Cloruro de Sodio 0.9%, incluso en pacientes con función renal comprometida. Para así evitar, la sobrehidratación, como una posible causa de hiponatremia.

El único estudio que intenta determinar la frecuencia de hiponatremia inducida por ciclofosfamida, es el que realiza Young-Chul Lee y colaboradores, se trata de un estudio retrospectivo de 112 episodios de tratamiento en 84 pacientes (42 pacientes con Nefritis Lupica y 42 con Linfoma no Hogking), la hiponatremia inducida por Ciclofosfamida se produjo en 15 episodios de tratamiento (13,4%) y en 12 de los pacientes (14,3%). (11) En nuestro estudio, se encontró una frecuencia mayor (24.24%. GRÁFICO N° 03), probablemente relacionado con el pequeño tamaño muestral. En este mismo estudio, la incidencia de la hiponatremia se incrementó con la edad en el análisis univariado, pero llegaron a determinar que la mayor edad, no se asoció independientemente con hiponatremia inducida por ciclofosfamida; en nuestra serie, los casos de hiponatremia se presentaron en diferentes grupos etarios (edad entre 18 a 64 años. TABLA N° 03).

La mayoría de reportes de casos reportados a la fecha, parten a raíz de la presencia de síntomas, posteriores al uso de ciclofosfamida a dosis bajas. (6, 7, 8, 9, 10, 11) Los cuales correlacionan tanto con la gravedad y la tasa de disminución del sodio sérico. (4), como en nuestra serie, los síntomas presentes fueron leves: cefalea, náuseas y vómitos, y ocurre en aquellos con valores más bajos de sodio sérico, concordando con la literatura universal. (TABLA N° 03)

Al igual que Young, en nuestra serie, la mayoría de los pacientes tienen hiponatremia leve (11), y todos los que presentaron síntomas (TABLA N° 02), se recuperaron sin ningún tipo de secuelas.

Las dosis bajas de ciclofosfamida, se utilizan actualmente con mayor frecuencia, sobre todo de manera ambulatoria, un mayor conocimiento de esta complicación potencialmente mortal es necesario para así poder reducir el riesgo de que se produzca.

## **CONCLUSIONES**

- La frecuencia de Hiponatremia en pacientes que reciben dosis bajas de ciclofosfamida EV, en el presente estudio fue mayor, que lo reportado en la literatura hasta ahora descrita.
- La presencia de hiponatremia en pacientes que reciben dosis bajas de ciclofosfamida EV, la mayoría de veces es leve y asintomática.



## **RECOMENDACIONES**

- Es necesario estudios con un mayor número de pacientes y de carácter multicéntrico, permitiendo así definir la real incidencia, como también los factores asociados a la presencia de hiponatremia inducida por dosis bajas de ciclofosfamida.

## BIBLIOGRAFIA

1. Jing Zhang, Quan Tian and Shu-Feng Zhou. *Clinical Pharmacology of Cyclophosphamide and Ifosfamide*. Current Drug Therapy, 2006, 1, 55-84 55.
2. D.M. Bruining<sup>1</sup>, E.N. van Roon, H. de Graaf , M. Hoogendoorn. *Cyclophosphamide-induced symptomatic hyponatraemia*. The Journal of Medicine. April 2011, Vol 69 N° 04.
3. Harry Raftopoulos. *Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients*. Support Care Cancer (2007) 15:1341–1347.
4. Sean M. Bagshaw, Derek R. Townsend, Robert C. McDermid. *Disorders of sodium and water balance in hospitalized patients*. J Can Anesth (2009) 56:151–167.
5. Peter J Gilbar, Joshua Richmond, John Wood, and Aimee Sullivan. *Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion Induced by a Single Dose of Oral Cyclophosphamide*. The Annals of Pharmacotherapy. September-2012, Volume- 46.
6. Salido M, Macarron P, Hernandez-Garcia C, D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. *Water intoxication induced by low-dose cyclophosphamide in two patients with systemic lupus erythematosus*. *Lupus*. 2003; 12(8):636-9.
7. Sua Kim, M.S.Chor Ho Jo, M.S.Joon-Sung Park, M.D.Ho Jae Han, Ph.D.Gheun-Ho Kim,M.D. *The Role of Proximal Nephron in Cyclophosphamide- Induced Water Retention: Preliminary Data*. Electrolyte Blood Press 9:7-15, 2011.
8. Spital A, Ristow S. *Cyclophosphamide induced water intoxication in a woman with Sjogren's syndrome*. J Rheumatol 1997; 24: 2473–2475.

9. DeFronzo RA, Braine H, Colvin OM et al. *Water intoxication in man after cyclophosphamide therapy. Time course and relation to drug activation.* Ann Intern Med 1973; 78: 861–869.
10. Bressler RB, Huston DP. *Water intoxication following moderate dose intravenous cyclophosphamide.* Arch Intern Med 1985; 145: 548–549.
11. Young-Chul Lee, Joon-Sung Park, Chang Hwa Lee, Sang-Cheol Bae, In-Soon Kim, Chong Myung Kang and Gheun-Ho Kim. *Hyponatraemia induced by low-dose intravenous pulse cyclophosphamide.* Nephrol Dial Transplant (2010) 25: 1520–1524.
12. Diana Erika Paez Zuta. *Reacciones adversas medicamentosas en pacientes con lupus eritematoso sistémico tratados con ciclofosfamida endovenoso en el Servicio de Reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – 2005.* <http://www.cybertesis.edu.pe/>.

## ANEXO

### FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Nº HC: .....

NOMBRES Y APELLIDOS:.....

EDAD: .....

SEXO: .....

DX: .....

DX QUE MOTIVO TTO CFA: .....

DOSIS CFA: ..... Nº DOSIS: .....

UREA: ..... Cr:..... DCC: .....

DOSAJE SERICO DE SODIO:

PRE PULSO: .....

POST PULSO: .....

SINTOMAS POST INFUSION: .....

TIPO SOLUCION EMPLEADA: .....